FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 N° 636

THÈSE

pour

le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

par

Dr Joseph LEFILLIATRE

né le 19 Octobre 1920 à Beaumont-Hague (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le 3 Juillet 1946

Trois cas d'intoxication mortelle

par un

Antihistaminique de Synthèse

Président : M. le Professeur Henri BENARD,
Professeur de Pathologie expérimentale et comparée.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550028_0067

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 N°

THÈSE

pour

le Doctorat en Médecine

(Diplôme d'Etat)

par

Dr Joseph LEFILLIATRE

né le 19 Octobre 1920 à Beaumont-Hague (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le 3 Juillet 1946

Trois cas d'intoxication mortelle

par un

Antihistaminique de Synthèse

Président : M. le Professeur Henri BENARD,
Professeur de Pathologie expérimentale et comparée.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A la mémoire de mon Père,

A ma Mère,

en reconnaissance de leur affection

et de leur dévouement.

À mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur Henri BENARD

Professeur de Pathologie expérimentale

et comparée,

Médecin de l'Hôtel-Dieu.

A Monsieur le Docteur RAMBERT,

Médecin des Hôpitaux.

A Monsieur le Docteur de PARIS

Médecin des Hôpitaux.

A mes Maîtres

de l'Ecole de Médecine de Caen.

Monsieur le Professeur P. LECORNU

Monsieur le Professeur M. GUIBE

Monsieur le Docteur MARTIN

Monsieur le Professeur A. MORICE

Monsieur le Professeur A. VIGOT

Monsieur le Docteur H. LE RASLE

Monsieur le Professeur R. C. CHAPERON

Monsieur le Docteur HISSARD

Monsieur le Professeur P. GUIBE

Monsieur le Professeur HAMON

Monsieur le Professeur OLIVIER

Monsieur le Professeur J. PORIN

Monsieur le Professeur R. VILLEY

Doyens honoraires :

MM. H. ROGER, BALTHAZARD, ROUSSY

Professeurs honoraires :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz - Boyer, Jeannin, Laignel - Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombredanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN ... ... BAUDOUIN

ASSESSEUR ... ... Léon BINET

I. - PROFESSEURS.

	MM.
Anatomie	Bouvière
Anatomie pathologique	Leroux
Assistance Médico-Sociale	N.
Mactériologie	Gastinel
Chimie médicale	Polonovski
Clinique de cardiologie	Donzelot
Cliniques chirurgicales	Brocq Cadenast Mondor Quenu
Clinique chirurgicale infantille et d'orthopédie	Leveuf
Clinique chirurgicale orthopédique	Mathieu
Clinique gynécologique	Mocquot
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques	Gougerot
Clinique des Maladies des enfants...	DEBRÉ R.
Clinique des Maladies infectieuses	LEMIÈRE
Clinique des Maladies mentales et de l'encéphale	LEVY-VALENSI
Clinique des Maladies du système nerveux	GUILLAIN
Cliniques médicales	N. Fiessinger Harvier P. VALLERY-RADOT
Clinique médicale propédeutique ...	Villaret

	MM.
Clinique de Neuro chirurgie	Cl. Vincent
Cliniques obstétricales	Lantuéjoul Lévy-Solal Portes
Clinique ophtalmologique	Velter
Clinique otho-rhino-laryngologique	Lemaître
Clinique thérapeutique médicale ...	Sénèque
Clinique thérapeutique médicale ...	Loeper
Clinique de la Tuberculose	Troisier
Clinique Urologique	Fey
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	Lian
Histologie	Champy
Hydrologie thétapeutique et climatologique	JUSTIN-BEZANÇON (L)
Hygiène et clinique de la première enfance	Cathala
Hygiène et médecine préventive ...	Joannon
Médecine légale et médecine du Travail	Duvoir
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Brumpt (E.)
Pathologie chirurgicale	Petit-Dutailli
Pathologie expérimentale et comparée	BESNARD (Henri)
Pathologie médicale	Chabrol
Pathologie et thérapeutique générale	Baudouin
Pharmacologie et matière médicale	Hazard
Physiologie	Léon Binet
Physique médicale	Strohl
Technique chirurgicale	Moulonguet
Thérapeutique	Aubertin

Professeurs sans chaire

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), GIROUD (Histologie), JAYLE M. (Chimie médicale), LAROCHE G., (Médecine générale), OLIVIER (Anatomie), RICHET (Physiologie, VERNE (Histologie).

II. - AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
	CORDIER
	N.
Anatomie pathologique	DELARUE
	Mlle GAUTHIER-VILLERS
Bactériologie	Bonnet
Chimie médicale	N.
	Ameline
	Fèvre
	Funk-Brentano
	Ménégaux
Chirurgie générale	Patel
	Sicard
	N.
	N.
	N.
Histologie	Bulliard
Hydrologie	N.
Hygiène	N.
	Bariéty
	Bernard Et.
	Boulin
	Brouet
	Cachera
	Coste
	Delay
	GARCIN
Médecine générale	de GENNES
	Hagueneau
	Lelong
	Lenègre
	Marchal
	Mollaret
	Mouquin
	Soulié
Médecine légale	Desoille
	Digonnet
	Lacomme
Obstétrique	Sureau
	N.
Ophtalmologie	Renard
Oto-Rhino-Ophtalmologie	HALPHEN

Parasitologie	Lavier
» coloniale	N.
» expérimentale	Lemaire
Physiologie	Mlle J. Lévy
	N.
	N.
	N.
Physique médicale	Desgrez H.
Thérapeutique	Turpin
Urologie	Couvelaire

III. - PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. Basset (Chirurgie générale), Huguenin (Anatomie pathologique), Le Lorier (Obstétrique), Piédelièvre (Médecine légale), Vaudescal (Obstétrique).

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	GATELIER
	de Gaudart
	d'Allaines
Clinique obstétricale	Ecalle
Clinique rhinolaryngologique	Halphen

	MM.
Clinique médicale	Alajouanine
	Chevalier
	Laroche Guy
	Moreau

V. - CHARGÉS DE COURS

	MM.
Puériculture	Lelong
Radiologie	Ledoux-Lebard
Stomatologie	Dechaume

MM.

Secrétaire de la Faculté ... ... J. Morel

Secrétaire adjoint ... ... M. Brissaud

Bibliothécaire en chef ... ... A. HAHN

Bibliothécaires ... ... M^lle^ Dumaître
Goichon
Laurent

AVIS

Par délibération du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

INTRODUCTION

L'emploi en thérapeutique des anti histaminiques de synthèse, médication de formule assez récente, était considéré, jusqu'ici, comme non dangereux, malgré l'existence d'incidents banaux, difficiles à expliquer, tels que : céphalée, gastralgie, palpitations, malaises, réactions cutanées, fièvre, etc...

Cependant, trois cas mortels, dûs à l'absorption de 2.339 RP ont été récemment observés.

L'un d'eux, point de départ de ce travail, nous a été communiqué, avec obligeance, par le Dr RAMBERT, assistant du Professeur H. BENARD, l'histoire, en quelques mots, est la suivante :

Un homme, âgé de 55 ans, suivit, il y a 2 ans, sans ressentir le moindre trouble, un traitement ininterrompu pendant six mois, par le 2.339 RP ; au bout de ce temps, de petits troubles digestifs en firent suspendre l'usage. Un an plus tard, une nouvelle ingestion de 0 gr. 20 provoqua immédiatement des malaises. Notamment, s'installèrent ictère et anurie. Puis tout redevint normal en une quinzaine de jour. Six mois après cet accident, le malade fit encore l'essai de 0 gr. 20, sans avis médical, d'ailleurs, les mêmes malaises réapparurent. Tout fut fait, mais en vain, pour vaincre une anurie rebelle qui l'emporta en 8 jours, l'ictère étant cependant disparu le sixième jour.

Le second cas a été rapporté par MM. PIEDELIÈVRE et DEROBERT, à la Société de Médecine légale de France, il concerne une jeune femme enceinte ayant absorbé environ 4 gr. 50 du produit. La malade mourut trop rapidement pour qu'on ait pu observer les moindres symptômes.

Un troisième accident mortel, survenu au mois de Mars dernier, dans la clientèle du Dr COFFIN, nous a été aimablement communiqué par ce dernier, avec ses différentes phases.

Si, pendant les 3 premières années d'existence de ce médicament, aucun incident sérieux n'a été noté, il n'en est pas moins inquiétant de voir que moins d'un an après le premier, deux nouveaux cas mortels étaient enregistrés. Nous ne voudrions pas que cette étude rende suspecte une thérapeutique encore jeune, capable d'élargir ses horizons, en faisant porter les recherches sur des corps nouveaux avec des techniques nouvelles comme nous permet de l'espérer la récente découverte du 2.786 RP. Cependant, en présence de cette succession assez rapide d'accidents, liée probablement à la plus grande expansion du produit, il nous paraît utile d'attirer l'attention sur les graves dangers toujours possibles, qu'entraînent une erreur de posologie ou l'emploi inconsidéré d'un médicament dont on connait encore mal le mode d'action.

Nous nous proposons, dans ce travail, de réunir les notions concernant la composition chimique et les propriétés pharmacodynamique des antihistaminiques de synthèse. Puis nous donnerons les observations, ensuite, nous essayerons d'analyser et d'interpréter les phénomènes remarqués au cours de l'intoxication et le résultat des recherches anatomo-pathologiques.

C'est à M. RAMBERT, témoin du premier cas, que nous devons l'idée de ce travail dans l'élaboration duquel il nous a été un précieux guide.

Les antihistaminiques de synthèse

I. - Définition et historique

L'Histamine produit de décarboxylation de l'Histidine existe à l'état normal dans les tissus ; la régulation de son taux dans l'organisme est surtout le fait d'une diastase, l'histaminolase qui la transforme en un dérivé acétylé inactif, éliminé par le rein.

Libérée en excès, son comportement est celui d'un véritable poison et nous assistons alors à un ensemble assez varié de désordres localisés ou diffus; bronchospasmes, hypotension, réactions cutanées, contractions de fibres lisses, shock. Ce sont ces troubles qui ont donné le plus grand intérêt à la recherche de corps synthétiques capables de les faire disparaître.

Les antihistaminiques de synthèse sont des substances chimiques qui présentent sur un certain nombre de tests de l'histamine, un antagonisme spécifique, plus ou moins puissant mais indiscutable, sans avoir, cependant, une activité sympathico-mimétique, atropinique, analeptyque ou parasympathicolytique, qui puisse l'expliquer.

Avant d'arriver au 2.339 RP, le premier antihistaminique longtemps seul utilisé en thérapeutique, un certain nombre de travaux durent être réalisés, qui marquent les différentes étapes parcourues jusqu'à sa découverte. Chacune représentant un progrès nouveau dans la lutte contre l'hyperhistaminergie.

Dans leur ouvrage, où en 1930, ils ont réuni l'ensemble des études consacrées à l'Histamine, FELDBERG & SCHILF signalent au chapitre des Antagonistes, qu'il est bien peu de substances qui n'aient été engagées à plusieurs

reprises pour vaincre le choc histaminique : analeptiques, hypnotiques, toniques cardio-Vasculaires, anesthésiques locaux, furent essayés sans beaucoup de succès. Seuls ne furent retenus pendant longtemps que les symathico mymétiques et les parasympaticolytiques, qui semblent avoir été les agents les plus efficaces dans cette lutte.

A l'Institut Pasteur, BOVET, HUNGAR et PARROT, dirigèrent donc tout naturellement vers ce domaine des poisons du système neuro-végétatif, leurs premières investigations, destinées à la recherche de corps synthétiques, spécifiquement anti histaminiques. Ils furent rapidement amenés à constater par les résutats que l'effet antagoniste de l'Histamine et l'activité sympathicolytique n'étaient pas nécessairement liés l'un à l'autre.

Après leurs études sur le 883 F ou diéthylaminométhylbenzodioxane, auquel ils reconnurent un léger pouvoir antihistaminique, M. BOVET et A.M. STAUB remarquèrent que des éthers phénoliques sans action sur le système sympathique, étaient cependant plus actifs que cette dernière substance. En effet, le 929 F., premier antihistaminique de cette série des éthers phénoliques, se montre au cours des travaux effectués dans le Laboratoire de M. E. FOURNEAU, efficace contre :

1° - L'intoxication histaminique,

2° - Le spasme des muscles lisses (estomac, intestins, bronches),

3° - Le shock anaphylactique du cobaye.

L'expérimentation sur d'autres corps de la même série poursuivie en opérant des substitutions sur le noyau benzénique du 929 F, donna des résultats sans intérêt pratique ; toutefois, un isomère du 929 F. possédait la même propriété que celui-ci vis-à-vis de l'histamine. Une autre substitution donna aussi la formule déjà connue du 1.162 F. où Dacorène, d'effet antihistaminique bien inférieur ; cet effet minime se retrouve également dans le 1.655 F.

Sachant que les diverses séries d'amines arylaromatiques présentaient souvent une certaine ressemblance dans leurs manifestations pharmaco-dynamiques, les méthodes d'investigation, précédemment utilisées, furent appliquées au phényléthylamine et aux phénylaminoéthylsulfure, mais

en vain : aucune action antagoniste de l'histamine ne put être observée.

Après cet échec, on s'orienta vers les phényléthylène-diamines. Des travaux antérieurs en nombre assez restreint, avaient permis d'y mettre en évidence des corps possédant soit des propriétés analeptyques (WEESE), soit des propriétés tonicardiaques (PRATESI). Dans le laboratoire de M. E. FOURNEAU, Mme de Lestrange et J. P. FOURNEAU découvrirent côte à côte, dans cette série, l'existence de substances, les unes sympathicomimétiques, les autres sympathicolytiques. Parmi ces phéynléthylène diamines. D. BOVET et A. M. STAUB, trouvèrent deux corps d'activité antihistaminique d'ailleurs inégale. Le Le premier, le 1.167 F., était de peu d'intérêt, son pouvoir antagoniste moins important que celui du 929 F. Le second, au contraire, le 1.571 F., était digne de retenir l'attention ; l'étude et l'expérimentation en furent reprises simultanément par BURCHEL et VARCO, en Amérique, et par HALPERN en France, qui confirmèrent les résultats déjà obtenus.

Malgré cela, ce produit mal toléré en clinique, dut être écarté de la thérapeutique. Il fallut attendre les synthèses de MAUSNIER et les essais pharmacodynamiques d'HALPERN, dans le laboratoire de la Société des Usines Chimiques Rhône Poulenc, pour que les phényléthylene-diamines présentent un réel intérêt pratique. Ce dernier ne tarda pas à reconnaître au 2.325 RP. une activité deux fois et demie plus grande qu'au 1.571 F. Mais il était mal toléré par l'organisme. Et ce n'est finalement qu'avec le 2.339 RP. que l'on eut un produit utilisable en thérapeutique, efficace dans les désordres cutanés par excès d'histamine. Cependant, il est à l'origine des trois accidents mortels que nous nous proposons de rapporter dans ce travail.

Un nouveau progrès vient d'être récemment enregistré dans ces études : HORCLOIS, travaillant dans le laboratoire de la Société Parisienne d'Expansion Chimique, a, en effet, réussi non plus par substitution sur le noyau benzénique, mais par changement du noyau lui-même, la synthèse du 2.786 RP., dont l'expérimentation a été réalisée par BOVET, WALTHERT et FOURNEL. Les premiers résultats ont été encourageants, puisque son action sur le spasme histaminique des bronches du cobaye s'est révélée dix fois plus efficace que celle du 2.339 RP.

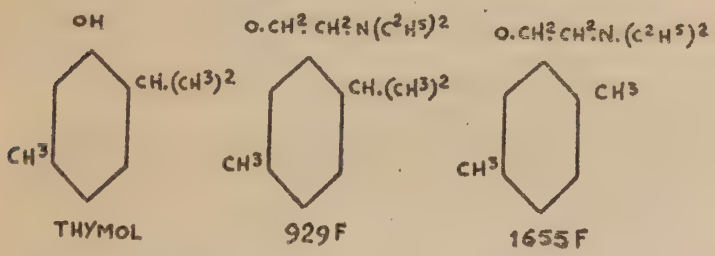
Dans le domaine clinique, sa tolérance par l'organisme parait plus grande, ce qui permet d'entrevoir un élargissement dans les limites de la posologie posées pour le corps précédent, d'où : une plus grande souplesse de son emploi d'après les réactions individuelles.

L'ensemble de ces recherches paraît bien d'ailleurs n'être qu'une introduction à une longue série de travaux susceptibles de transformer entièrement par la suite la thérapeutique, encore bien incertaine, des états allergiques.

II. - Composition chimique

Comm nous l'avons déjà vu, les premières substances de synthèse, douées de propriétés anti histaminiques ont été découvertes dans la série des animes à fonction étherphénolique.

Parmi celles-ci, seul le 929 F ou thymoxiéthyldiéthylamine mérite de retenir l'attention. Il est formé d'une née à un atome d'ydrogène de la fonction aminée de est rattachée une chaîne triétylaminée.



A partir de ce produit, on peut obtenir un dérivé triétylaminé : le phénoxyéthyldiéthylamine, qui est inactif. En continuant le système des substitutions, dont M^lle STAUB a mis en lumière toute la valeur, on obtient, à partir de cette dernière substance, le dérivé diméthylé 2-5 ou diméthylphénoxyéthyldiétylamine (1655 F), chez lequel réapparaît une légère activité.

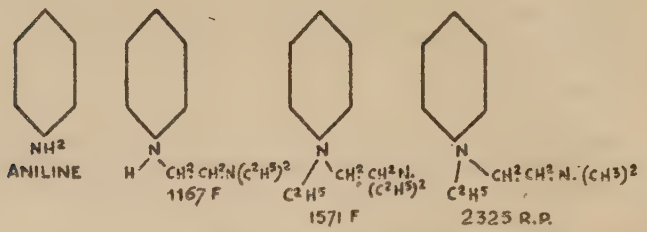
Celle-ci se retrouve encore dans le dacorène, déjà connu pour ses propriétés vaso-dilatatrices sur les artères coronaires du cœur.

Pour terminer cette série, signalons que le 929 F possède un isomère d'action identique à la sienne.

La série des phénylétylénediamine, dans laquelle BOVET et STAUB, d'abord, puis HALPERN poursuivirent des recherches, devait se révéler beaucoup plus intéressantes ; on y trouve le 2339 RP, couramment utilisé en thérapeutique.

La diétylaminoéthylamine, découverte en premier, a été obtenue par la substitution d'une fonction triéthylami-

née à un atome d'ydrogène de la fonction amimée de l'aniline.

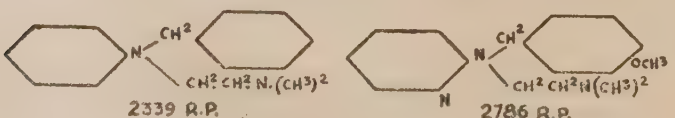


L'antagonisme, vis-à-vis de l'histamine, peu important pour les substances étudiées jusqu'alors, est considérablement augmenté dans le 1.571 F., résultat de la substitution d'une autre fonction éthylée au deuxième atome d'H. de la fonction amine de l'aniline.

Après ce succès, MOSNIER continua à appliquer la méthode qui avait amené Madame de LESTRANGE et J. P. FOURNEAU à réaliser la synthèse de la diéthylaminoéthyléthylaniline. Il remplaça la fonction diéthyl de la chaîne triéthylaminée par une fonction diméthyil obtenant ainsi le 2.325 RP., ou diméthylaminoéthyléthylaniline. HALPERN devait montrer que son activité était deux fois et demie plus grande que celle du 1.571 F.

Il ne restait plus qu'une étape à franchir pour en arrivers au 2.339 RP. ou diméthylamino éthylbenzilaniline le plus actif de la série. Sans modifier la chaîne diméthylaminoéthylée, des 2.325 RP., on intervient uniquement sur la deuxième fonction du noyau Arylaromatique, fonction éthylée qui dut faire place à une fonction benzylique.

Le plus récent des antihistaminiques connus a été préparé par HORCLOIS, qui, pour cela, utilisa les précédentes acquisitions de MOSNIER. Il obtint le 2.786 RP. La chaîne diméthylaminoéthylée, du 2.339 RP. est conservée, elle est rattachée à un noyau hétérocyclique comportant un atome d'N en orto ; au noyau aromatique de l'aniline, succède ainsi un noyau pyridinique. Sur la fonction benzylique du 2.339 RP., est greffée une fonction paraoxyméthylée, d'où la formule du : diméthylaminoéthyl-métoxybenzil-aminopyridine.



III. - Pharmacodynamie

Outre leur antagonisme vis-à-vis de l'histamine, les antihistaminiques de synthèse exercent sur l'organisme normal, s'ils sont administrés à forte dose, une action spécialement étudiée par HALPERN ; nous en parlerons à la fin de ce chapitre, étant donné son intérêt dans l'interprétation des accidents que nous nous sommes proposé de rapporter.

A. - ANTAGONISME VIS-A-VIS DE L'HISTAMINE :

L'étude des propriétés anti histaminiques des substances dont nous venons de parler au chapitre précédent, est l'œuvre de plusieurs et, en particulier, de M. D. BOVET, dont nous citerons souvent le nom tout au long de cet ouvrage.

Ces recherches ne se sont pas faites sans présenter des difficultés, étant donné la diversité d'action de l'histamine, selon les différentes fonctions physiologiques envisagées et pour une même fonction, selon l'espèce animale utilisée en vue de l'expérimentation. Alors que les phénomènes spasmodiques prédominent chez le cobaye intoxiqué par l'histamine, le chien sous l'effet du même poison, présentera surtout des phénomènes vaso-moteurs.

L'expérience a montré que, par voie veineuse 0 mgr. 5, par kilos suffisent pour tuer un cobaye ; pour un lapin, la quantité d'histamine nécessaire varie entre 2 et 20 mgr. par kilo ; et il ne faut pas moins de 4 gr. par kg pour tuer une souris.

Le fait de reconnaître à l'histamine un rôle prépondérant dans le déterminisme du shock anaphylactique incita HALPERN à entreprendre une remarquable étude analytique de l'action de certains antihistaminiques (2.385 RP. et 2.339 RP.) sur le syndome allergique. En comparant les résultats ainsi obtenus avec les conclusions de Bovet et Staub sur les 929 et 1.571 F., et celle, plus récente, de BOVET et WALTHERT et FOURNEL sur le 2.786 RP. on constate que chaque découverte marquant pour la thérapeutique un progrès certain, ne met pas en évidence de nouvelles propriétés anti histaminiques : l'action du 929 F.

s'étend sur le même nombre de tests que celle du 2.786 RP. et ce dernier pas plus que le 929 F. ne modifie l'hypersécrétion gastrique d'origine histaminique.

Nous allons voir successivement les quatre aspects sous lesquels se manifeste ordinairement l'antagonisme vis-à-vis de l'histamine.

1° - Action antitoxique ;

2° - Action sur le spasme histaminique des bronches ;

3° - Action sur le spasme histaminique de la musculature intestinale ;

4° - Action sur les effets cardio vasculaires de l'histamine.

A ce dernier chapitre nous rattacherons l'action sur la résistance capillaire récemment admise par certains.

1° - ACTION ANTITOXIQUE

Pour définir les antihistaminiques de synthèse, on s'est précisément servi de leur efficacité dans l'intoxication histaminique.

Les premières expériences furent faites sur le cobaye qu'une injection d'atropine ou de papavérine n'immunise pas contre l'action de l'histamine ; cette action n'est pas davantage modifiée par l'histaminase, diastase spécifique découverte par BERT et Mc. HENRY, qui régularise l'histamine dans l'organisme normal.

Pour mettre en évidence et doser ce pouvoir antitoxique, on injecte dans la peau de l'animal une certaine quantité d'anti histaminiques ; puis par doses progressives on injecte l'histamine dans la veine. Il suffit de comparer la dose supportée après préparation avec celle que tolère l'animal non préparé, pour apprécier l'activité du produit étudié.

Les résultats obtenus avec le 2.339 RP. et le 2.786 RP. ont montré la supériorité de ce dernier. Alors que pour lui permettre de supporter 30 doses mortelles d'histamine il faut injecter au cobaye 2 mm. 5 de 2.339 RP., une injection de 0 mmgr. 5 de 2.786 RP, suffit pour obtenir le même succès.

Si la protection observée est variable selon la quantité du produit employée il ne faut pas en conclure que des doses toujours croissantes d'histamine peuvent être neutralisées par l'augmentation dans la même proportion de la quantité d'antihistaminique.

Plusieurs expériences en effet ont permis d'établir l'existence d'un seuil au-dessus duquel l'histamine est nécessairement toxique, quelle que soit la dose d'antihistaminique utilisée aussi bien à titre préventif que curatif. A condition d'employer une quantité suffisante de 2786 RP. (environ 1 mmgr.) on peut faire supporter au cobaye environ 60 mmgr par kilo d'histamine. Au-dessus de cette dose, la mort est inévitable, même en répétant les injections du médicament ; si celui-ci est administré à doses très élevées, la mort est en général retardée : pendant les heures qui suivent l'injection massive d'histamine on observe quelques petits phénomènes d'intolérance vite dissipés ; mais au bout d'un temps variable, allant de quelques heures à un ou deux jours, la mort survient : **la toxicité de l'histamine se manifestant secondairement.** L'expérience suivante en est une démonstration.

— Un cobaye de 350 gr. reçoit 1 mmgr. par kg de 2.786 RP et 1/4 d'heure après, 60 mmgr. de chlorydrate d'histamine, par voie intraveineuse, ce qui correspond à 100 doses mortelles environ. Aussitôt après l'injection, il présente de légers troubles dyspéiques dissipés rapidement ; dans l'heure suivante la température normalement à 37° 5 tombe à 31°4 et au bout de deux heures, à 31°2. Huit heures plus tard, la température redevient normale, l'animal semble tout à fait remis, pourtant, il meurt dans la nuit.

On a vu précédemment que l'histamine en excès dans l'organisme provoque des réactions variables suivant les espèces animales, le cobaye étant le plus sensible. De même, le pouvoir protecteur des antihistaminiques varie avec ces mêmes espèces.

Les expériences sur le lapin ont montré que la protection par le 2786 RP. n'était plus assurée pour des doses aussi importantes que celles que supporte le cobaye ; à condition d'utiliser 2 à 10 mmgr. par kg. du médicament, la survie du lapin est compatible avec environ 30 doses mortelles d'histamine ; si on dépasse ce chiffre, la mort est de règle.

Chez le chien normal, l'histamine provoque très rarement la mort, mais plus souvent un shock très violent avec diarrhée sanglante. L'expérience a montré que la protection assurée par les anti histaminiques ne permettait pas de dépasser deux fois et demie la dose d'histamine normalement toxique. Au delà, le shock et la diarrhée réaparraissent.

Chez la souris, enfin, très réfractaire à l'histamine, non seulement les substances qui combattent normalement les effets de ce poison sont **inopérantes contre** celui-ci, mais elles semblent renforcer son pouvoir toxique.

En résumé, nous soulignerons les points suivants :

— 1° Le pouvoir antitoxique est plus ou moins limité selon les espèces animales.

2° Le fait assez curieux chez le cobaye, de la toxicité seconde de l'histamine : les antihistaminiques semblant seulement cacher une intoxication qui reparaît brutalement par la suite.

— 3° L'activité des antihistaminiques est, selon les espèces animales, proportionnelle à leur degré de vulnérabilité par l'histamine.

— 4° La dose d'antihistaminique nécessaire pour obtenir la protection d'une espèce animale est l'inverse de la vulnérabilité de cette espèce.

2° - ACTION SUR LE SPASME DES BRONCHES D'ORIGNE HISTAMINIQUE.

DALE et LAIDLAW ont remarqué que presque tous les cobayes soumis à l'action de l'histamine meurent par asphyxie quelle que soit la voie d'introduction du poison.

Des observations analogues d'ALEXANDER, de BECKE et HOLMES poussèrent SHAUMANN à étudier les moyens de lutter contre la constriction bronchique : l'atropine, les dérivés de l'adrénaline et de l'éphédrine se révélèrent actifs, de même la papavérine et le bromoéthylate d'omatropine, ainsi que le reconnurent ISSEKUTZ et GENERESICH.

HALPERN mit au point un dispositif lui permettant de suivre les réactions d'un cobaye normal soumis à l'action d'un aérosol d'histamine dans une cage en verre.

Il put voir la dyspnée apparaître après 30 secondes ou 1 minute. Quelques quintes de toux lui succèdent, puis le cobaye entre dans le coma en 2 ou 3 minutes. Grâce à une injection de 1 mmgr. de 2.786 RP., le cobaye peut résister plusieurs heures à l'action de l'aérosol toxique sans subir d'incommodation.

Les mêmes expériences, reprises avec le 929 F. et le 339 RP. employés comme médication préventive, montrèrent la nette supériorité du 2.786 RP., 10 fois plus actif que le 2.339 RP., lui-même l'étant 6 fois plus que le 929 F.

Même sur le poumon en perfusion, Mademoiselle STAUB put mettre en évidence la propriété antihistaminique du 929 F. et du 1.571 F. ; elle donnait ainsi la preuve de la nature périphérique de la protection.

3° - ACTION SUR LE SPASME INTESTINAL D'ORIGINE HISTAMINIQUE

Si la musculature lisse, dans son ensemble, réagit facilement sous l'effet de l'histamine, les fibres lisses de l'intestin du cobaye, sont particulièrement sensibles, puisque le contact avec une solution d'histamine à 10^{-9} suffit pour provoquer sa contraction. Des doses plus élevées sont nécessaires pour agir sur la musculature intestinale du chien et du lapin.

Il est intéressant de constater que l'extrême sensibilité de l'intestin du cobaye vis-à-vis de l'histamine se retrouve à un degré égal et même plus élevé vis-à-vis des antihistaminiques de synthèse. La dose de 929 F. et de 1.571 F. nécessaire pour prévenir ou faire disparaître l'hypertonie intestinale est du même ordre de grandeur que la dose d'histamine employée pour la déclencher. Le 2.339 RP. et le 2.786 RP., plus actifs, agissent avec des quantités moindres encore. Là où une dose de 929 F. se révèle active, une dose 15 fois moindre de 2.339 RP. et 20 à 40 fois moindre de 2.786 RP. assurent le même effet.

Cette sensibilité de l'intestin vis-à-vis de ces médicaments est d'une grande valeur dans le domaine pratique ; elle est appelée à rendre d'importants services en médecine

légale notamment dans les cas de mort suspecte, où elle aidera à mettre en évidence la nature anti histaminique de l'agent toxque. Cette méthode a été employée dans l'un des cas d'intoxication qui nous intéresse.

Un certain nombre d'expériences, réalisées par HALPERN, ont fait ressortir le caractère bien spécifique du pouvoir antagoniste de ces produits et ont prouvé que celui-ci ne pouvait être imputé à des propriétés spasmolytiques. Il a comparé leur activité à celle d'un spasmolytique mis au point par lui : le propivane. L'intestin du cobaye est d'abord soumis soit à l'action de l'histamine, soit à celle du chlorure de baryum, soit, enfin, à celle de l'acétylcholine, trois substances entraînant l'hupertonie intestinale. Alors que, contre l'hypertonie acétylcholinique, les effets du 2.339 RP. sont 12 à 20 fois inférieurs à ceux du propivane et 1 à 2 fois inférieurs contre l'hypertonie due au chlorure de baryum, la comparaison vis-à-vis de l'hypertonie histaminique, n'est guère possible, l'action du 2.339 RP. étant environ 1.000 fois supérieure à celle du Propivane.

4° ACTION DES ANTIHISTAMINIQUES SUR LES EFFETS CARDIO VASCULAIRES DE L'HISTAMINE.

Il est reconnu depuis longtemps qu'en présence d'un poison doué de propriétés excitantes et inhibitrices, les substances antagonistes combattent énergiquement les premiers effets alors qu'elles sont en général inactives ou très peu actives contre les effets inhibiteurs.

Ainsi, A. M. STAUB, en étudiant, **chez le chien**, les modifications que pouvaient produire le 929 F. et le 1.571 F., sur l'hypotension histaminique, s'aperçut qu'elles étaient pratiquement nulles.

MINARD et ROSENTHAL, poursuivant les mêmes recherches, mirent en évidence une certaine action de ces produits dans les cas où l'animal hypotendu n'était soumis qu'à une faible dose d'histamine inférieure à 0,1, ou 1 mmgr. par kilo ; si l'effondrement de la tension était dû à des doses massives, il n'était pas possible de l'élever à nouveau. Ceci confirmait en partie les conclusions de STAUB : l'activité enregistrée étant particulièrement limitée.

Avec le 2.325 RP, et le 2.339 RP. HALPERN devait

obtenir de meilleurs résultats sur le même phénomène hypotensif ; résultats variables selon l'agent antagoniste utilisé et selon son mode d'application. Le premier de ces produits, moins actif que son dérivé restait inefficace sur de fortes doses d'histamine, s'il était administré préventivement. L'injection curative intraveineuse de doses fortes (10 mmgr.) et répétée, amenait d'heureux changements dans la tension qui, peu à peu, revenait à son point de départ. Le même succès se rencontrait avec le 2.339 RP., utilisé dans les mêmes circonstances ; à titre préventif, contrairement au 2.325 RP., il provoquant parfois, en quelques minutes, une véritable résurrection de l'animal, avec retour à la tension initiale.

Récemment, BOVET et FOURNEL ont observé le même antagonisme, mais plus marqué encore dans le 2.786 RP.

Presque toujours, cependant, et quel que soit le médicament employé, il persiste un certain degré d'hypotension. Voici comment HALPERN explique ce phénomène: Entre le début de l'hypotension et le moment où la médication est mise en œuvre, il existe une fuite du plasma dans le système lacunaire ; après la fin du schock il faut un certain temps pour que la déperdition de plasma puisse être compensée.

Des recherches ont été faites également **sur le lapin.** L'histamine provoque sur cet animal des réactions fort différentes : tantôt hypotension, tantôt hypertension, selon qu'il est en état de veille ou de narcose ; et, dans ce dernier cas, selon l'hynotique utilisé ou, encore, selon la dose d'hynotique administrée. Il a été remarqué que l'hypotension est corrigée de façon heureuse par les antihistaminiques. Ceux-ci agissent, mais plus irrégulièrement sur l'hypertension secondaire à l'intoxication histaminique.

MINARD et ROSENTHAL prétendent que dans la lutte contre l'hypotension histaminique, les antihistaminiques influent, non seulement sur la vaso dilatation, mais aussi sur la perméabilité capillaire qui, augmentée, sous l'effet du poison histaminique permet une effusion plus facile du plasma hors des vaisseaux (PARROT et GALMICHE).

Des essais effectués sur l'homme par CELICE, DUREL et PAROT mirent en lumière l'activité du 2.339 RP. qui diminue notablement la sensibilité locale à l'histamine.

Quelques expériences faites sur le chien (BONVALET, DECOURT) semblent donner raison à cette manière de voir mais le petit nombre d'études jusqu'alors connues dans ce domaine, interdit d'en tirer des conclusions trop hâtives.

*
* *

De ce que nous venons de voir, il ne faudrait pas croire que antihistaminique soit synonyme de destruction de tout effet histaminique.

Il existe, en effet, deux réactions histaminiques : la contraction utérine et la sécrétion gastrique contre lesquelles les antihistaminiques de synthèse sont inopérants.

En ce qui concerne la réaction histaminique de l'utérus, on sait que la médication antagoniste est inefficace puisque, appliquée à un utérus normal, elle déclenche elle-même la contraction de cet organe. Déjà, depuis longtemps d'ailleurs, on avait reconnu les propriétés ocytociques de la tastromine et du gravitol, corps de la série des éthers phénoliques.

Quant à la sécrétion gastrique, d'origine histaminique, elle n'est pas davantage influencée par les antihistaminiques. En Amérique, BURKELL et VARCOT n'eurent aucun résultat avec le 929 F. et le 1.571 F. ; BOVET n'eut pas plus de succès avec le 2.786 RP., mais remarqua que l'atropine était particulièrement efficace dans ce domaine.

Ces faits, exceptions que l'on peut rencontrer également dans l'étude des propriétés des spasmolytiques, ne suffisent pas à nous empêcher de rapprocher cet antagonisme des antihistaminiques vis-à-vis de l'histamine, de celui des spasmolytiques vis-à-vis de l'acétylcholine.

B. - EFFETS PHARMACODINAMIQUES SUR L'ORGANISME NORMAL.

Les spasmolytiques et les sympathicolytiques, même administrées à doses légères, provoquent des réactions opposées à celles que l'on obtient soit avec l'acétylcholine,

soit avec l'adrénaline. On n'observe rien de semblable dans le domaine des antihistaminiques.

Bien que l'intestin du cobaye soumis à l'histamine soit particulièrement sensible à ces médicaments antagonistes, ceux-ci, administrés à doses moyennes à l'animal normal, ne provoquent aucune réaction caractéristique rappelant l'atonie intestinale. Ce qui tend à nier le rôle de l'histamine dans l'organisme normal.

Cependant, en utilisant des doses très élevées de 2.325 et 2.339 RP., HALPERN a mis en évidence un certain nombre de réactions de l'organisme bien définies.

Ce sont tout d'abord des phénomènes toxiques qui se manifestent sous différentes formes: secousses convulsives, convulsions, raideur des membres, polypnée. Chez le chien, les médicaments deux fois plus actifs par voie veineuse (5 mmgr. de 2.339 RP. sont nécessaires), que par voie intramusculaire (il faut plus de 10 mmgr.), peuvent provoquer, avec d'énormes quantités des crises tétaniques, capables d'entraîner la mort de l'animal pas asphyxie. Il se produit aussi des troubles psychiques: le chien devenu méchant, paraît inquiet et halluciné, il aboie.

On note, en même temps, des troubles cardio-vasculaires, variant selon que le chien est en état de veille ou d'hypnose. Dans le 1[er] cas, sous l'effet du 2.339 RP., la tension s'élève progressivement pendant 10 à 20', dans le second cas, on observe en général une légère hypertension passagère. Remarquons que ces réactions présentent à peu près la même intensité, aussi bien avec le 2.325 RP. qu'avec le 2.339 RP.

Phénomène particulièrement intéressant qui a été enregistré dans l'une de nos observations, ces antihistaminiques et, particulièrement, le 2.339 RP., provoquent dans le domaine du splanchnique, une vaso constriction qui peut aboutir à l'anurie ; elle s'accompagne en général d'un vaso dilatation périphérique.

Toujours sous l'influence de doses élevées, le tonus intestinal se relâche et cette hypotonie peut aller jusqu'à l'atonie complète.

Par ailleurs, nous avons déjà signalé l'effet existant

de ces substances sur la fibre utérine. Elles ne modifient pas l'activité de l'adrénaline ni de l'acétylcholine, mais elles semblent douées d'un pouvoir anesthésique local assez important.

S'opposant à l'arrêt de la sécrétion urinaire, on observe généralement une hypersécrétion salivaire ; celle-ci pourrait expliquer l'inefficacité de ces produits vis-à-vis de l'hypersécrétion gastrique, d'origine histaminique à laquelle elle est étroitement liée.

Nous verrons plus loin combien ces effets toxiques ressemblent à certains incidents que l'on remarque quelquefois chez des individus soumis à un traitement antihistaminique.

IV. - Indications et posologie

Il ne sera question dans ce chapitre que des deux antihistaminiques qui, seuls, ont trouvé leur application en thérapeutique : le 2.339 RP. et le 2.786 RP.

Les syndrômes et affections justiciables du traitement par le 2.786 RP. sont exactement ceux auxquels on applique le 2.339 RP. Etant donné l'activité élective de ces médicaments, suivant les syndrômes auquels ils sont opposés, il nous semble possible, malgré les modifications des résultats liées aux réactions individuelles et à certaines causes plus ou moins connues, de classer les indications d'après leur degré d'efficacité.

Sur les **réactions sériques**, l'action des antihistaminiques est particulièrement efficace puisque les statistiques rapportent des résultats favorables dans 70 à 80 % des cas. Tous les symptômes ne sont d'ailleurs pas également influencés. le prurit et l'éruption sériques, sont, en général, les premiers accidents à disparaître ; l'œdème et le rhumatisme sériques sont plus résistants à la médication ; employée préventivement, elle diminue l'intensité et la durée des accidents.

On note un chiffre assez important de guérisons (60 à 80 % des cas) dans les **réactions prurigineuses et urticariennes** et surtout dans certaines formes **d'urticaire digestive.** Les formes chroniques sont plus tenaces que les accès aigus. Une observation très intéressante a été rapportée par le professeur Gougerot : une injection anti névralgique d'histamine a été suivie d'une poussée d'urticaire diffuse ; sous l'influence de la médication anti histaminique, celle-ci est disparue rapidement, l'effet sédatif de l'histamine se faisant cependant encore sentir. Bien que les prurits soient dans leur ensemble heureusement influencés, ils réagissent plus ou moins, selon leur nature, les meilleurs résultats étant obtenus dans le prurit urticarien et le prurigo infantile. Les prurits anaux ou vulvaires, nocturnes, sont souvent calmés par une médication vespérale. Les prurits eczémateux, ceux qui accompagnent la gale, la pédiculose ou certaines érythrodermies cèdent plus difficilement.

Les résultats sont un peu moins constants dans **l'asthme,** ceci tient en partie au fait que toutes les crises

d'asthmes ne sont pas dues à un excès d'histamine. Dans la crise d'asthme, la médication agit surtout contre le broncho spasme, d'où les succès intéressant observés dans les accidents d'origine allergique. Les cas qui s'accompagnent d'exsudation massive et ceux dans lesquels intervient une épine irritative, respiratoire ou autre, ne sont au contraire que modestement améliorés. Cependant, les observations de PERRAULT signalent des crises d'asthmes avec hyperhistaminémie non modifiée par la médication. Dans quelques cas, celle-ci ne fait que retarder une crise qui sera aussi violente qu'en l'absence de toute médication ; dans d'autres, elle n'aboutira qu'à transformer en équivalents, des syndrômes déjà existants : coryza spasmodique, rhume des foins.

Souvent, la thérapeutique manifeste la même activité vis-à-vis de ces équivalents ; sous son influence on voit disparaître ou, tout au moins, diminuer, éternuements et rhinorrhée.

Sur l'œdème de Quincke, on note de bons résultats ; de même sur le zona dans la pathogénie duquel ils semble assez difficile de faire intervenir l'histamine ; peut-être doit-on, dans ce cas, ne voir là qu'une manifestation du pouvoir anesthésique qu'ALPERN a reconnus aux antihistaminiques.

Dans les migraines, les gastrites, les hyperchlorhydries, de même que dans diverses névrites et quelques réactions cataméniales, une action sédative peut suivre l'administration de ce médicament. Il n'est donc pas inutile, dans certains cas tenaces, surtout après l'échec d'une autre thérapeutique, de faire intervenir les antihistaminiques sans pour autant, garantir les effets assez capricieux.

Dans la pratique, il n'existe pas de règles bien définies pour appliquer la posologie.

Chaque malade réclame un mode de traitement personnel dont l'application requiert toute la perspicacité et le sens critique du praticien. Celui-ci devra instamment tenir compte de deux choses :

1° La sensibilité du sujet, qui peut se contenter de doses minimes, ou, au contraire exiger de fortes doses.

2° Sa tolérance au médicament qui, quelquefois, pourra interdire l'utilisation de la dose efficace.

C'est en procédant par tâtonnements, répétitions et fractionnements de doses, que l'on pourra déterminer la sensibilité du sujet.

Si, malgré les doses élevées, la tolérance le permettant, on n'observe aucune amélioration, le médicament devra être vite abandonné.

Dans quelques cas, étant parvenu à déterminer la dose minima active, il peut se faire que des incidents se manifestent, on devra insister alors sur les précautions à prendre : ne jamais croquer des dragées, les avaler et, ceci, toujours au moment des repas ou immédiatement après, avec une boisson sucrée ou bicarbonatée.

En règle générale, on s'efforcera de parvenir au plus vite de la dose optima, qui varie **pour le 2.339 RP.** entre 0 gr. 60 et 0 gr. 80 par jour. Les jours suivants, d'après l'amélioration obtenue diminuer progressivement la dose en surveillant la réaction du sujet. Revenir à la dose initiale en cas de récidive. S'il s'agit d'un traitement de longue durée, la dose d'entretien sera fixée aux environs de 0 gr. 30 par jour. A ce propos, il est intéressant de noter qu'il n'y a pas d'accoutumance au médicament. Les résultats obtenus jusqu'à présent semblent bien indiquer que son accumulation dans l'organisme n'est pas à redouter malgré ce que l'on a pu observer au cours d'une des intoxications que nous rapportons plus loin.

L'élimination rapide en 3 ou 4 heures, nécessite des doses fractionnées prises régulièrement : on donnera en général une dragée de 0, 10 chaque fois. Pour obtenir un effet rapide, on pourra aller jusqu'à 2 ou 3 dragées par prise. Dans quelques accidents aigus et graves, en effet, il y a intérêt à attaquer d'emblée avec de fortes doses, pouvait atteindre 1 gr. 20 à 1 gr. 50 par jour, mais, en aucun cas, on ne devra dépasser 2 gr. On devra alors surveiller très étroitement les réactions du malade.

L'administration par la bouche n'est pas la seule utilisable. On peut pratiquer les injections sous cutanés ou intramusculaire de 2 cc d'une solution à 2,5 %. Il faut

se rappeler que le médicament est deux fois plus actif en injection que par la bouche : une injection de 0 gr. 05 équivaut à 0 gr. 10 par os.

La voie rectale ne peut être utilisée, étant donné les phénomènes d'irritation possible (Sédillon) que l'on peut rapprocher des brûlures à l'estomac et des gastralgies qui suivent l'ingestion.

Pour l'enfant, il existe une présentation spéciale en comprimés de 0,05. On suivra les indications ci-après :

Au-dessous de 5 ans : 0 gr. 15 par jour, soit 3 fois 0,05.

Entre 5 et 10 ans : 0 gr. 30 par jour, soit 6 fois 0,05.

En se rappelant que chaque cas particulier réclame une adaptation de la dose.

Le 2.786 RP., plus actif que 2.339 RP., permet, en présence d'accidents banaux chez les sujets peu tolérants, de réduire les doses sans préjudice des résultats ; étant donné la plus grande tolérance de l'organisme vis-à-vis de lui il permettra, dans les cas graves, d'avoir recours à des doses importantes avec le minimum d'incidents.

V. - INCIDENTS

Avant d'en venir aux accidents mortels, que nous nous proposons de publier, il nous paraît utile, en terminant cette étude, des antihistaminiques de synthèse, de signaler les différents incidents qui ont été observés jusqu'à présent. DUREL les a réunis en quelques pages, dont nous nous inspirons pour écrire ce chapitre.

Ce sont les troubles d'ordre digestifs qui se manifestent le plus fréquemment, il s'agit, en général, de brûlures gastriques et de gastralgie sans grand danger ; mais, lorsqu'elles s'accompagnent de nausées et de vomissements, elles peuvent à la longue entraîner un certain degré d'anorexie. Ce ne sont là que les manifestations d'une irritation de la muqueuse gastrique, par le contact répété et prolongé du médicament ; une tentative d'administration du 2.339 RP. sous forme de lavements, a bien mis en évidence ce pouvoir irritant vis-à-vis des muqueuses, puisqu'elle a été suivie « d'épreintes vives entraînant un état syncopal avec émission de quelques filets de sang » (Sébillan). Il suffit, en général, pour éviter ces troubles, de prescrire le médicament au moment des repas et de le faire ingérer avec une boisson sucrée et bicarbonatée.

Diverses perturbations de tout l'état général peuvent être aussi enregistrées : malaises, lassitude, palpitations, sensations d'angoisse, sont des phénomènes courants, qui peuvent d'ailleurs disparaître avec une accoutumance progressive si l'on poursuit prudemment le traitement. Dans certains cas, et notamment chez les sujets ayant un cœur fragile, les crises d'arythmie avec extrasystole, les bouffées de chaleur, sont plus à craindre.

Des troubles nerveux, encore plus caractéristiques ont été signalés ; les plus fréquents sont les vertiges et les céphalés ; ils sont modifiés de façon heureuse, par l'absorption de sucre. M. THEVENARD a vu des doses élevées aboutir à un état d'ébriété passager. Plus rarement, il sera donné de rencontrer des phénomènes d'exitation nerveuse: malaises suivis de convulsions toniques et cloniques : NUFFSCHMIDT, en a été le témoin en présence d'un sujet qui avait absorbé 4 gr. de 2.339 RP. ; ces accidents font aussi partie du tableau clinique présenté par l'enfant M..., avant sa mort. Ils paraissent être l'apanage des doses massives. Contrairement à ce que nous venons de voir, les troubles consisteront parfois en états

dépressifs, somnolences, subcomas, contre lesquels l'adrénaline et l'orthédrine sont particulièrement actifs (Grosnier).

Assez rarement une poussée thermique vient s'ajouter aux symptômes précédents, celle-ci n'a, d'ailleurs, rien de spécifique, elle se manifeste sous l'effet de nombreux produits médicamenteux.

Il est beaucoup plus rare et aussi très curieux de voir cette médication destinée à lutter contre les phénomènes allergiques provoquer l'apparition de poussées urticariennes, d'érythèmes variés et, d'une façon générale, d'accidents ordinairement attribués à l'histamine. Ainsi, au cours de ses expériences sur les antihistaminiques, HALPERN a signalé des oliguries dues au blocage rénal, leur emploi, notamment chez les sujets âgés, a été également à l'origine de dysuries qui, selon toute vraisemblance, durent être rapportées à une congestion prostato-péritonéale (Célis, Perretler et Bocage). Dans une de ces observations, BOLTNSKI signale des douleurs anales et inguinales avec turgescence douloureuse d'un kyste épi dydimaire ancien.

Il nous semble logique de faire rentrer dans la catégorie des accidents histaminoïdes, certains cas d'œdème localisés à la face et aux membres supérieurs, signalés par Pautrier et Chabussat ; ils ont été rencontrés chez des eczémateux ou des asthmatiques, leur disparition suivant l'arrêt du traitement.

Les accidents histaminoïdes sont encore actuellement d'une interprétation très difficile. Dans ces phénomènes, en effet, tout se passe comme si nous nous trouvions en présence d'une intoxication histaminique. Tantôt, la crise rappelle tout simplement, mais à un plus haut degré les accidents contre lesquels la lutte est engagée ; elle peut se produire immédiatement ou, au contraire, ne survenir que plus tard ; alors que l'atténuation des symptômes laisse entrevoir un heureux résultat, on est tout étonné, lorsqu'on arrête le traitement, de voir surgir des accidents plus graves que ceux qui existaient antérieurement. Tantôt il s'agit de véritables réactivations, M. le Dru en rapporte un bel exemple : une jeune fille, ancienne asthmatique, est traitée par les antihistaminiques pour une poussée d'urticaire ; le résultat en est une véritable crise d'asthme le sujet ne l'ayant pas présenté depuis cinq ans. Tout

rentre dans l'ordre quelques jours après l'arrêt de la médication. Pour écarter l'idée d'une simple coïncidence fortuite, un nouvel essai est tenté 15 jours après : dès le premier jour, une nouvelle crise d'asthme réapparaît.

Quelquefois, enfin, au lieu d'observer soit une recrudescence des accidents ou un réveil d'accidents anciens, on se trouve en présence d'une transformation du syndrôme allergique en cause ; les antihistaminiques appliqués à un rhume des foins, donneront naissance à une poussée urticarienne ou à une crise d'astme, et inversement.

Observations

OBSERVATION N° 1.

Le malade M. H., âgé de 55 ans, exerçant la profession de commerçant, est sujet depuis une dizaine d'années à des crises dyspnéïques nocturnes, pour lesquelles le diagnostic d'asthme est porté.

Vers 1941, apparaît un prurit généralisé, très intense par moments rebelle. Asthme et prurit incitent à une thérapeutique anti histaminique et, en 1943, un traitement par le 2.339 RP. est institué Il se révèle remarquablement efficace et paraît bien toléré.

Le malade le poursuit pendant environ 6 mois, puis l'arrête du fait de petits troubles digestifs apparus à ce moment.

Pendant environ 1 an, le malade ne prend plus de 2.339 RP.

Le 12 Mai 1945, dyspnée et prurit persistant, le malade tente de recommencer la thérapeutique antihistaminique de synthèse. Mais l'ingestion de 0 gr. 20 du médicaments est mal toléré : céphalée, gastralgie, vomissements.

Le malade entre à l'Hôtel Dieu le 16-5-45 : gastralgie et vomissements persistent encore. On note, de plus :

1° - L'existence d'une teinte ictérique des téguments et des muqueuses ;

2° - L'existence d'une anurie ; un dosage d'urée sanguine, fait le 17 Mai, indique le chiffre de 1 gr. 75 % ; la T. A. est à 10-7 ; il n'y a ni œdème, ni fièvre. On ne retrouve dans les antécédents aucune notion d'atteinte

rénale ou hépatique, ni d'intoxication professionnelle ou médicamenteuse. Mais il est important de signaler une réaction de Bordet-Wassermann dans le sang, qui s'est révélée positive à ce moment.

Les troubles vont spontanément s'améliorer dès le 18 Mai, l'ictère commence à s'atténuer, il s'efface en 3 ou 4 jours. Le 20 Mai, la diurèse réapparaît, à 1 litre pour arriver à 1 litre ½ puis 2 litres par 24 heures.

Dans les urines, on ne trouve ni albumine ni sucre ; l'examen du culot de centrifugation urinaire révèle qu'il n'y a ni hématies, ni cylindres.

Le 28 Mai, l'urée sanguine tombe à 0 gr. 20 et après être remontée à 0 gr. 50 le 2 Juin, elle se stabilise à 0,30 vers le 7 Juin. Le fond d'œil est normal.

Guéri de son syndrôme ictéro-anurique, le sujet quitte l'hôpital le 11 Juin.

Pendant plusieurs mois, il mène une vie sensiblement normale, gêné cependant par la persistance d'un prurit qui entraîne une lichénification des téguments du creux poplité et de la région ano-scrotale.

Au début de Novembre, de son propre chef, le sujet décide de tenter un nouvel essai de traitement par le 2.339 RP.

Le Samedi 10 Novembre, au repas de midi, il prend à nouveau 2 comprimés de ce médicament. Dans l'après-midi et la soirée se manifestent d'intenses troubles digestifs : douleurs abdominales, vomissements répétés, accompagnés de violente céphalée. Le lendemain, apparaît un ictère et, en même temps, s'installe une anurie. Le soir même, le malade est hospitalisé dans le service.

Le 12 Novembre, bien que d'intensité modérée, l'ictère est évident, l'anurie est patente, un sondage vésical ne ramène qu'une trentaine de CC d'urine, contenant des sels et des pigments biliaires ; il n'y a ni albumine, ni sucre. Dans le culot de centrifugation on note la présence d'assez nombreuses hématies, mais pas de cylindres. L'urée sanguine est à 1 gr. 85. Le reste de l'examen est négatif. la T. A. est à 11 ½-8, il n'y a pas d'oedème, pas de fièvre,

le pouls bat à 80 : le foie et la rate sont normaux. Le B. W. est positif.

Le 14 Novembre, on pratique un examen hématologique qui donne :

Hémoglobine : 80 % ; Globules rouges : 3.620.000 ; Globules Blancs : 11.000 ; Poly. neutro : 79 % ; Poly. éosino : 1, 5 % ; Lympho : 11,5 % ; Mono : 8 %.

A ce moment, la jaunisse n'est plus qu'un léger subictère mais l'anurie persiste. On institue un traitement par sérum glucosé hypertonique intraveineux.

L'urée sanguine atteint 3 gr. 30, on envisage le traitement chirurgical, quand, dans la soirée et dans la nuit, le malade émet 250 cc. d'urine, fortement teintée, de pigments biliaires, mais à faible concentration uréique (8 gr. 50 %).

Dans la journée du 15, le malade émet encore 250 cc. d'urine, puis la diurèse s'arrête de nouveau.

Le 16, l'urée sanguine est montée à 3 gr. 75, on tente alors à 2 reprises ce jour-là l'injection intraveineuse de novocaïne.

Le 17 Novembre, l'ictère à complètement disparu, l'anurie persiste, la torpeur azotémique tend à s'installer. Dans la matinée on pratique une décapsulation rénale droit (Dr Cotilleau), on fait une biopsie.

L'anurie persiste toute la journée du 17 et jusque dans l'après-midi du 18 Novembre, un dosage de l'urée sanguine indique alors 5 gr. 50. Dans la soirée, la diurèse semble s'organiser à nouveau, émission de 500 cc. d'urine. Concentration uréique à 8 gr.

Le malade meurt dans la nuit du 18 au 19 Novembre.

RÉSULTATS DE L'AUTOPSIE :

On trouve une volumineuse dilatation de l'hémi-colon droit ; l'hémicolon gauche est normal, la vessie contient 500 cc. d'urine.

Le rein droit pèse 250 gr., le rein gauche 270 gr., pas de calculs urétéraux.

Le foie pèse 1.700 gr., il est d'aspect et de consistance normales.

Cœur et cerveau normaux.

Congestion hémorragique de la base gauche du poumon.

Examen anatomo-pathologique. — Foie : L'examen histologique du foie ne révèle ni sclérose, ni dégénérescence graisseuse. La disposition trabéculaire est nettement visible sur certains points, les travées étant séparées par des capillaires gorgées de sang. Ce qui frappe en dehors de la congestion de l'organe, c'est la tuméfaction des cellules qui sont augmentées de volume, avec un protoplasme finement granuleux, sans inclusion pigmentaire. Ces cellules ont tantôt un noyau normal, tantôt un noyau très volumineux à chromatine finement réticulée et condensée en un ou deux gros grains centraux. Les cellules de Kupfer sont normales il n'y a pratiquement pas d'infiltration.

Rein. — Ce qui frappe à l'examen du rein, c'est l'existence d'une abondante infiltration qui se dispose d'une part, en amas nodulaires plus ou moins volumineux et, d'autre part, en travées qui s'insinuent entre les éléments du tissu rénal. Cette infiltration est constituée de cellules mononucléées, du type lymphocytaire. Dans la région où l'infiltration est abondante, les tubes du rein sont aplatis et comme à l'étroit, mais, en dehors de ces zones, les tubes sont au contraire larges, avec une cavité nettement visible, bordée d'une couche continue de cellules d'apparence normale, avec une bordure en brosse bien visible. Bon nombre de ces tubes sont occupés par de volumineux cylindres granuleux.

La plupart des glomérules montrent un aspect absolument normal, mais un petit nombre d'entre eux présentent un scélrose débutante avec un croissant ou un anneau de tissu fibreux, refoulant ou englobant le bouquet glomérulaire. En quelques points et, notamment, au milieu de certains amas lymphoïdes, on aperçoit des blocs fibreux colorés en rouge intense, par le Von Gilson, dont certains paraissent être les vestiges de glomérules

fibreux mais dont d'autres sont plus difficilement identifiables.

Le tissu conjonctif qui forme l'armature de soutien du rein n'a pas subi de transformations fibreuses notables. En quelques points, on note un certain degré d'oedème ; entre les tubes urinifères, il n'existe pas de congestion vasculaire notable.

Rate. — Elle ne présente pas d'altération caractéristique. Les corpuscules de Malpighi sont nettement dessinés avec leur artériole centrale ou périphérique. On trouve dans la pulpe quelques cellules volumineuses à gros noyaux. La pigmentation est d'abondance moyenne, sous forme de granulation tantôt extra, tantôt intra cellulaire.

Poumons. — Ils présentent de la congestion, les cavités alvéolaires sont occupées par un liquide oedamateux renfermant des globules rouges, des leucocytes polynucléaires et quelques cellules à poussières.

OBSERVATION N° II.

Une jeune femme, Mme D..., enceinte de 5 mois, dont l'état de santé avait motivé la prescription de 2.339 RP., absorba un jour environ 4 gr. de ce médicament. Si la dose exacte reste inconnue, un fait est certain : la rapidité extraordinaire de la mort. Celle-ci, en effet, survenue en 1 heure environ, après un malaise immédiatement suivi de perte de connaissance, n'a pas permis de connaître les symptômes qui l'ont précédée. Nous avons, par contre les lésions viscérales, dont le compte rendu a été publié par MM. PIEDELIÈVRE et de ROBERT, dans les Annales de Médecine légale, n° 4 de 1945 :

» En dehors d'une congestion vasculaire pulmonaire généralisée, les viscères étaient microscopiquement normaux, microscopiquement, nous avons constaté les modifications suivantes :

— **Poumons de la mère** : emphysème extrêmement prononcé avec nombreuses hémorragies interstitielles, intra alvéolaires et inter alvéolaires. Vaisseaux congestion-

nés, bronches repliées en bourse à quêter, ayant repris un aspect foetal, avec une lumière remplie de mucus. Pas d'altération ou cellulaire.

— **Poumons du foetus :** Hémorragie péri vasculaire récente par érythro-diapédèse ; les bronches non dilatées contiennent du mucus. Alvéoles non dilatées avec oedème localisé, distendant par endroit des zones assez étendues.

Foie : Aspect clair du parenchyme : protoplasme trabéculaire à peine coloré, gonflé, alvéolaire par place. Contenant des pigments biliaires : noyaux intacts, sinus biliaires sont dilatés. Dans certaines zones le parenchyme est intact.

Reins : Hémorragie intra glomérulaire ; aspect compact du protoplasme des tubes contournés et des tubes droits ; hémorragie intra et inter trabéculaire très abondante.

Surrénales : éléments tissulaires d'aspect normal.

Rate : Sinus très dilaté, avec lacs sanguins très abondants corpuscules de Malpighi très peu développés sans atteinte des éléments sanguins.

Cœur : Pas de modifications tissulaires.

L'examen histologique de cette observation de mort par ingestion de 4 gr. de 2.339 RP., montre l'existence de troubles moteurs bronchiques. Or, l'ensemble histologique rappelle étrangement celui de l'anaphylaxie mortelle ou de l'intoxication expérimentale par histamine... ».

OBSERVATION N° III.

Le Petit M..., 15 mois, poids 11 kg. 500, est né de parents asthmatiques ; il a déjà présenté quelques troubles respiratoires : Rhino laryngite avec dyspnée légère et quelques rales sibillants faisant penser à l'asthme, sans jamais, toutefois, en avoir présenté la crise aguë.

Un soir, vers 6 h. 30, il absorbe accidentellement environ 1 gr. 50 de 2.339 RP. Pendant 3 heures, il y a une phase de latence. Cependant, vers 7 h. 30, l'enfant vomit : aucun comprimé reconnaissable n'est expulsé ; son père note, à ce moment, un certain déséquilibre ébrieux, au sujet duquel il le taquine (un pharmacien consulté lors de l'apparition des vomissements l'avait rassuré, affirmant le 2.339 RP. sans danger et niant la possibilité d'une intoxication).

Vers 9 heures apparaissent assez brusquement des accidents graves : tics faciaux, regards fixes, bientôt suivis de convulsions généralisées subintrantes, avec morsure de la langue, écume sur les lèvres, inconscience. Le malade est pâle, les lèvres sont cyanosées.

On donne du gardénal pour essayer d'atténuer ce véritable état de mal comitial mais, en vain ; le tableau reste aussi dramatique toute la soirée.

Vers 11 h. 30, cependant, on observe une phase de cédation, qui durera environ une ½ heure. L'enfant semble un peu mieux, lorsque, vers minuit, les convulsions subintrantes reprennent aussi violentes et le malade meurt vers 0 h. 30.

Aussitôt après la mort, un véritable flot de mousse envahit la bouche de l'enfant. Il est intéressant de noter que, depuis l'absorption du médicament, jusqu'à la mort, soit environ 6 heures, aucune urine n'a été émise par le petit malade, malgré les crises convulsives.

Remarques

sur l'ensemble des accidents

Notre attention a été attirée, de prime abord, par le fait que les trois sujets victimes de ces intoxications par le 2.339 RP., représentaient un état général dont la déficience vis-à-vis d'une intoxication quelconque parait incontestable.

Dans le premier cas, il s'agit en effet d'un homme âgé de de 55 ans qui avait contracté antérieurement une syphilis attestée par la réaction de Bordet-Xassermann ; si l'on veut imputer à cette maladie les cicatrices scléreuses constatées à l'examen histologique des reins on peut supposer qu'elle n'est peut-être pas étrangère à cette prédominance urinaire des accidents qui ont entraîné la mort.

Le second cas se rapporte à une jeune femme enceinte ; on sait que, d'une manière générale, ces femmes sont particulièrement sensibles à toutes substances médicamenteuse.

Le jeune enfant, qui fait l'objet de notre troisième observation, est celui dont l'organisme présente la plus grande fragilité : à une intoxication antihistaminique à son âge, en effet, s'ajoutent sa lourde hérédité et sa tendance personnelle aux accidents allergiques.

1. - Cas de M. H... — S'il n'est pas permis de parler ici de shock anaphylactique, puisque celui-ci requiert **l'injection** d'une substance **albuminoïde**, deux conditions qui ne sont pas remplies dans notre observation, il est frappant de constater combien le processus des divers accidents présentés par M. H... est ressemblant à celui de l'anaphylaxie expérimentale.

Le contact répété et bien toléré d'une dose moyenne de 2.339 RP., avec l'organisme, la période de repos durant un an et, ensuite, le déclanchement brutal d'accidents graves d'emblée, par une prise unique de 0 gr. 20, sont aisément comparables à l'injection sensibilisante, à la période de sensibilisation et à l'injection déchaînante caractéristiques des accidents anaphylactiques.

Il semble difficile de donner actuellement une explication de ses accidents histaminoïdes survenant brusquement et d'une façon assez surprenante sous l'effet d'une thérapeutique antihistaminique.

Le plus simple serait naturellement de ne voir qu'une simple coïncidence fortuite entre ces accidents et la thérapeutique à laquelle nous pensons devoir les imputer.

Cette intertrépation des faits ne nous paraît pas acceptable, puisque M. H..., malgré un sérieux avertissement, a voulu, en essayant une nouvelle fois le traitement, nous fournir, de lui même, une confirmation, qui lui a d'ailleurs été fatale, de la relation de cause à effet, qui existe entre le médicament et les accidents.

Plusieurs observations nous autorisent maintenant à affirmer que, en général, le taux de l'histaminémie est relativement élevé au cours de tout traitement par les antihistaminiques de synthèse. Se basant sur les expériences qui ont permis à M^lle^ Staub de mettre en évidence la nature périphérique de l'action de ces substances, Durel explique cette montée histaminique de la manière suivante normalement l'effecteur cutané ou bronchique, sous l'effet de l'histamine, déclenche une histaminolyse compensatrice ; or, les antihistaminiques qui protègent cet effecteur en le rendant insensible à l'histamine, arrêtent, par ce fait même, cette histaminolyse ; on sait, d'autre part, qu'ils sont incapables et d'empêcher la formation de cette histamine et de la détruire lorsqu'elle existe ; ainsi donc, ce poison peut s'accumuler dans le sang, l'histaminolase ne pouvant plus rempir assez rapidement son rôle.

Si l'on admet que par ce mécanisme le taux de l'histaminique puisse s'élever progressivement, il est aisé de concevoir que le sujet soit parvenu à franchir le cap de l'intoxication histaminique, étant momentanément protégé par le médicament, mais uniquement pour en arriver à reproduire les accidents de la toxicité seconde obtenus expérimentalement par Bovet et M^lle^ Walthert, ceci d'autant plus facilement que le blocage rénal empêche l'élimination des produits toxiques. Cette intoxication

serait due aux produits du métabolisme de l'histamine.

Etant donné le caractère brutal des accidents, il n'est pas impossible de supposer que le 2.339 RP. se soit tout simplement conduit comme un véritable antigène, dont l'anticorps, en l'occurence l'histamine, libéré en excès au cours de la reprise du traitement, expliquerait facilement les accidents immédiats.

On met d'ordinaire sur le compte d'une irritation locale les brûles gastralgies et vomissements que l'on rencontre après ingestion de doses élevées (0,60 à 0,80) de 2.339 RP. Il ne peut en être de même dans ce cas où les troubles sont apparus presque immédiatement à la suite d'une seule prise de 0,20 ; ils ne sont probablement qu'une manifestation locale d'une même intoxication générale au même titre que les céphalées, l'ictère et l'anurie.

L'ictère, en effet, semble bien fournir la preuve de l'origine toxique de tous ces accidents. Chose assez curieuse, il s'est montré moins tenace lors de la seconde crise : il avait disparu une semaine après le début de celle-ci, mais, en moins de 48 heures, cependant la mort est survenue ensuite. A l'autopsie, on a retrouvé une légère congestion du foie, sans lésions hépatiques bien caractéristiques.

L'anurie est chose beaucoup plus difficile à interpréter dans sa pathogénie ; sans doute le shock initial a été l'élément déchaînant, mais pourquoi sa persistance jusqu'à ce que mort s'ensuive, alors que les autres symptômes avaient peu à peu régressé ? Lorsqu'il a étudié l'action des antihistaminiques sur l'organisme normal, HALPERN a bien observé, dans certains cas, une inhibition de la sécrétion urinaire ; mais celle-ci, toujours passagère, survenait sous l'effet de doses massives. Ces constatations expliquent mal une anurie irréductible pour laquelle on ne peut incriminer la toxicité des 0,20 de 2.339 RP.

L'idée d'une anurie réflexe par blocage rénal ne peut être que difficilement admise, étant donné la durée de la crise et surtout sa ténacité devant toute la thérapeutique qui lui a été opposée. On devra alors supposer que le blocage initial a entraîné une rétention de produits toxiques qui, eux-mêmes, avaient pour effet d'entretenir ce blocage ; d'où un cercle vicieux dont l'organisme n'aura pu sortir.

L'examen d'urine qui, deux jours après le début des accidents, ne montre ni albumine, ni cylindres, et les constatations antomo pathologiques, ne sont guère en

faveur d'une néphrite aiguë toxique. La présence en dehors des zones infiltrées de tubes urinifères à lumière visible, avec une bordure en brosse bien distincte, doivent, en effet, nous faire abandonner ce diagnostic. Par contre, l'infiltration particulièrement abondante, que l'on retrouve aussi bien dans le foie ou dans les poumons, rappelle, d'une manière saisissante, le tableau de l'anaphylaxie expérimentale.

Quant aux noyaux de sclérose, on peut les considérer comme les cicatrices soit d'une atteinte syphilitique antérieure, soit des lésions survenues au cours du premier accident par le 2.339 RP. ; ils ne correspondent certainement pas à des lésions survenues huit jours avant la mort du sujet. Qu'ils aient pu rendre le rein plus sensible à une intoxication et, ainsi, favoriser l'intensité des accidents urinaires, il n'est pas interdit de le présumer, mais ils ne constituent pas en eux-mêmes une explication suffisante de l'anurie mortelle.

En résumé, nous nous trouvons donc en présence d'une intoxication dont le point de départ est certainement le 2.339 RP., mais dont la nature est encore à préciser. A cette intoxication se rattachent certainement les différents accidents que M. H... a manifestés à deux reprises. Etant donné le résultat des examens anatomo pathologiques et notre ignorance en ce qui concerne le produit toxique en cause, l'explication de cette anurie irréductible et de la mort qui en a découlé reste encore bien obscure.

2. - Cas de M^me^ D... — Contrairement à ce que nous venons de voir, il semble bien qu'ici la toxicité propre du 2.339 RP. soit directement en cause, étant donné l'importance de la dose qui a été absorbée.

S'il est conseillé, au chapitre de la posologie, de donner, dans certains cas, plus de 1 gr. par jour, il est bien précisé qu'une étroite surveillance des réactions du malade est alors de rigueur. Normalement, les doses maxima se situent aux environs de 0,60 à 0,80 par jour. On voit donc que M^me^ D... a absorbé en une seule prise près de cinq fois la dose journalière.

Malheureusement, nous sommes dépourvus de tous renseignements quant aux symptômes qu'elle a présentés avant sa mort. Un fait, cependant, nous frappe : la rapidité extraordinaire avec laquelle celle-ci est survenue. Nous connaissons, par contre, les lésions histologiques

retrouvées dans les différents viscères ; elles se résument assez simplement en une congestion de tous les organes maternels et des poumons du fœtus ; à cela viennent s'ajouter des hémorragies intersticielles, surtout au niveau des poumons et des reins.

Etant donné la ressemblance de ces lésions avec celles que l'on rencontre au cours des accidents sanaphylactiques, il parait logique de les attribuer, comme le suggèrent MM. Piédelièvre et de Robert, à une libération massive d'histamine dans l'organisme. Nous pourrions alors rapprocher les accidents de Mme D... du shock initial subi par M. H... ; entre les deux cas il n'existerait qu'une différence de degrés et dans l'intensité des accidents et dans la résistance des organismes touchés. Les troubles dont Mme D... a succombé étant ceux que M. H... ne serait parvenu à supporter au début que pour être victime par la suite d'une intoxication secondaire. Ces troubles seraient dûs à l'histamine.

Il nous suffirait, si on rejette cette interprétation, d'admettre que les antihistaminiques sont capables, dans certaines circonstances, de produire les mêmes réactions que leurs antagonistes. Nous nous trouverions ainsi en présence d'un phénomène qui n'est pas sans précédent dans le domaine médical : il serait comparable à celui de l'inversion des effets adrénaliniques par l'ergotine.

En admettant la nature histaminique des troubles, on s'explique mal leur brutalité dans un organisme qui contient encore la grande quantité de produits antihistaminiques que MM. de Robert, Bovet, Griffon et Lebreton ont pu retrouver dans les viscères de Mme D... En voici les chiffres, groupés dans un tableau que nous empruntons aux anales de médecine légale :

Organes	Antergan en mmgr. par kg.	
	total	livre
Echantillon moyen	77,5	7,5
Foie	62,5	16
Reins	62,5	9'6
Poumons	50	9,6
Cœur	82,5	12
Sang	25	indosable
Intestins	120	16

Ces résultats, obtenus par la méthode colorimétrique de P. Dubost, montrent que le médicament subsiste dans l'organisme soit à l'état libre, gardant, dans ce cas, toutes ses propriétés antihistaminiques, soit, en plus forte proportion, sous une forme modifiée inactive.

La présence de 2.339 RP. ainsi modifié et l'importance des chiffres trouvés environ trois mois après la mort sembleraient bien destinés à infirmer la théorie de la non-accumulation du médicament.

Cependant, pour interpréter rigoureusement les faits, nous pensons qu'il est nécessaire de tenir compte de la rapidité extraordinaire avec laquelle la mort est survenue. De ce fait, nous sommes en droit de considérer cette accumulation attestée par des réactions chimiques comme n'étant exactement qu'une non élimination du produit : l'organisme n'ayant pas eu le temps de s'en débarasser.

Cas de l'enfant M... — C'est à une erreur de posologie encore bien plus grande que sont dûs les accidents dont devait mourir cet enfant.

Au-dessous de 5 ans, en effet, la dose moyenne par jour ne doit pas dépasser 0,15 ; supposant que des doses, même infimes, ne soient pas interdites à un enfant de 15 mois, on voit que le petit M... a ingéré en une fois environ 1 gr. 50 de 2.339 RP., soit dix fois la dose journalière permise à un enfant de 4 ans. Cette simple constatation suffit par elle-même à faire entrevoir toute la gravité de l'intoxication qui, dans ce cas surtout, ne peut être imputée qu'au médicament lui-même.

Les signes d'intoxication manifestés par l'enfant concordent d'ailleurs bien avec ce que Halpern a pu observer au cours de ses essais de doses massives de 2.339 RP. sur des organismes normaux : l'inquiétude, l'ataxie locomotrice, la dyspnée, les secousses convulsives généralisées, l'hypersécrétion gastrique, traduite par le flot d'écume (post mortem), manifestations toxiques observées par l'expérimentateur sont autant d'éléments caractéristiques du tableau clinique qui nous a été rapporté ; il en est de même de l'inhibition de la sécrétion urinaire : n'est-il pas spécifié que, malgré ces accidents epileptoïdes, le petit malade n'a émis aucune urine depuis le début de son intoxication jusqu'à sa mort.

Il est regrettable que nous n'ayons pu connaître les lésions histologiques sur le jeune enfant et les accidents qui ont précédé la mort de la jeune femme ; nous aurions eu alors deux points de comparaison pour l'interprétation de la nature exacte et de la pathogénie des troubles ; ce que nous en savons, en effet, ne nous permet de tirer aucune concusion.

De ces deux intoxications mortelles survenues à peu près de la même manière, nous savons que, dans l'une, il a été retrouvé des lésions rappelant celles de l'intoxication histaminique et que, dans l'autre, le syndrôme toxique était exactement celui de l'intoxication antihistaminique. Malgré l'origine identique des accidents, peut-être aurions-nous trouvé des lésions fort différentes chez l'enfant et chez la jeune femme, mais peut-être aussi aurions-nous trouvé le même genre de lésions, dans quel cas, nous aurions eu la confirmation de l'hypothèse que nous avons formulée précédemment, à savoir : l'inversion dans certaines circonstances encore à déterminer, des effets des antihistaminiques de synthèse. Celle-ci peut être en rapport soit par un état particulier de l'organisme, soit uniquement avec l'importance de la dose employée, il ne parait pas, en effet, impossible de supposer que ces produits possèdent un seuil au-dessous duquel ils se manifestent avec leurs propriétés bien définies, mais au-dessus duquel, au contraire, leurs effets seraient inversés.

Il est assez curieux de noter que la mort de l'enfant, en dépit d'une intoxication plus massive n'ait pas été aussi foudroyante que celle de M^me^ D..., ceci ne doit pas nous étonner outre mesure, puisque nous ignorons presque tout de ce qui concerne le mode d'action des antihistaminiques et le rôle physiologique de l'histamine dans l'organisme ; cette différence n'est peut-être d'ailleurs qu'une preuve de cette résistance bien particulière aux enfants, vis-à-vis des agents pathogènes.

Considérations

sur la thérapeutique de ces incidents

L'évolution particulière rapide des accidents vers la mort nous dicte par elle-même l'extrême urgence avec laquelle le traitement doit être institué, en présence d'une intoxication par doses massives de 2.339 RP.

Nous y insistons d'autant plus qu'une observation de M. HUFFSCHMIDT, rapportée par DUREL, nous confirme la possibilité d'une guérison même après absorption de doses massives. Elle se rapporte à : « Une malade de 28 ans qui avait absorbé volontairement 4 gr. de 2.339 RP. Presque aussitôt elle a été prise de malaise, la plupart des muscles étaient tétanisés et étaient le siège de contractions cloniques (luxation de la machoire) ; il y eut, en outre, des vomissemens et un état de semi coma ; les tégumens étaient rosés et couverts de sueur. Après lavage d'estomac et toni cardiaque, tout rentra rapidement dans l'ordre ». Un point diffère de nos observations, c'est que Huffschmidt ne signale rien chez sa malade qui puisse faire suspecter l'intégrité de son état général.

Quelle devra donc être notre attitude en présence de pareils accidents ? Etant donné notre ignorance en ce qui concerne leur pathogénie et leur nature exacte, il est bien difficile d'adopter une ligne de conduite précise.

La première idée qui vient tout naturellment à l'esprit en pareils cas, est de fournir de l'histamine à l'organisme, que l'on pourrait supposer en manquer : on a rapporté un cas (Flandain, Millot), où une injection d'histamine a été suivie d'une sédation des troubles.

Il est difficile d'affimer la valeur de cette thérapeutique, d'autant plus que nous n'avons pas la preuve d'une hypohistaminémie, pendant les crises et que nous ne savons pas dans quelle mesure cette carence d'histamine,

si elle existe, est à l'origine des troubles. Bien au contraire, il a été remarqué, chose assez paradoxale, que le taux de l'histamine est à peu près constamment augmenté au cours des traitements par les antihistaminiques.

Ainsi, ce procédé thérapeutique semble loin d'être dénué de tout danger, surtout si à cela on ajoute les considérations suivantes : les intoxications se présentent en général chez des sujets auxquels le médicament aura été ordonné pour des accidents anaphylactiques divers, donc chez des sujets comme M^me^ D... et l'enfant M..., qui sont, par nature, très sensibles à l'action de l'histamine.

Il apparaît donc clairement qu'en pareil cas, il ne peut pas être indifférent d'imposer à l'organisme un surcroît d'histamine, celui-ci risque, en effet, de provoquer le réveil d'accidents histamoinoïde qui viendraient s'ajouter aux phénomènes d'intoxication déjà existants.

Sans avoir l'intention d'établir un principe général sur un fait isolé, il y a lieu de penser, étant donné l'état actuel de la question, que le plus sage est d'en rester à la ligne de conduite suivie par Huffschmidt ; elle est le principe même du traitement général applicable à toutes les intoxications : vomissements, lavages gastriques, grands purgatifs pour éliminer le toxique et analeptiques cardio-vasculaires, pour soutenir l'état général.

Nous pensons donc que ceci appliqué le plus précocement possible constitue le seul traitement possible à employer, jusqu'au jour où un antidote spécifique permettra une action directe contre une intoxication bien individualisée.

Conclusion

C'est seulement en 1937 qu'on été entrepris par D. BIVET et A. M. STAUB, les premières recherches sur les antihistaminiques de synthèse.

Il a fallu attendre 1942 pour que, à la suite des travaux d'Halpern sur le 2.339 RP., cette médication entre dans le domaine de la thérapeutique.

Le pouvoir antagoniste de ces substances ne se manifeste pas uniformément vis-à-vis de tous les effets histaminiques. Remarquable contre les phénomènes toxiques, les spasmes bronchiques et intestinaux et les modifications cardio-vasculaires d'origine histaminique, ce pouvoir est nul, vis-à-vis des contractions utérines et de la sécrétion gastrique de même nature.

Les principales indications de cette médication sont les réactions sériques, prurigineuses, urticariennes, l'asthme, l'oedème de quincke, le shok anaphylactique, le coryza spasmodique et les eczémas par sensibilisation.

Le 2.339 RP., tout le temps qu'il a été employé, n'a pas éé sans donner lieu à quelques incidents ; ceux-ci, en général banaux, commandaient cependant une certaine prudence dans son emploi et une vigilence accrue auprès des malades en traitement.

Comme nous en avons eu la preuve dans notre troisième observation, on avait tendance, on ne sait d'ailleurs pas pourquoi, à sous estimer les dangers, lorsque cette thérapeutique, prenant de l'extension, trois accidents mortels ont été enregistrés en moins d'un an.

Nous avons pensé qu'il n'était pas inutile d'attirer l'attenion sur ces faits, afin, non pas de rendre suspecte

une médication qui a déjà rendu de nombreux service, mais d'éviter le retour de pareils accidents par une plus grande prudence dans son utilisation.

Certes, la nature de l'intoxication de M. H... reste encore très obscure, il paraît difficile, en effet, de mettre en cause la toxicité des 0,20 gr. de 2.339 RP., il n'en reste pas moins certain que ce médicament est bien à l'origine d'accidents allergiques dont la pathogénie garde encore tout son mystère.

Par contre, dans nos deux dernières observations, la toxicité propre du médicament paraît bien être directement responsable de la mort des deux sujets en cause.

Si l'on considère le cas de M^me^ D..., il est assez curieux de voir un antihistaminique provoquer des lésions organiques, qui rappellent en tous points, celles qu'on rencontre dans l'anaphylaxie mortelle ; on conçoit l'intérêt qu'il y aurait eu à connaître les symptômes qui ont précédé sa mort.

Le tableau clinique présenté par le jeune enfant reproduit très bien, au contraire, les accidents que Halpern avait observés au cours de ses expériences, sur l'influence de doses massives de 2.339 RP. sur l'organisme normal.

Il eut été d'un intérêt capital de connaître les lésions anatomo-pathologique dans ce cas ; différentes de celles qui ont été retrouvées sur M^me^ D..., elles auraient pu nous faire supposer que celle-ci avait été victime d'une hyperhistaminémie secondaire ; si elles avaient été identiques dans les deux cas, nous aurions été en droit de soutenir la théorie de l'inversion des effets antihistaminiques, étant donné la dose ingérée dans les deux cas et les signes d'intoxication présentés par l'enfant M..., ceux-ci, en effet, ne laissent subsister pour nous, aucun doute sur la nature anti histaminique de l'intoxication.

Comment d'ailleurs s'en étonner ? Il n'y a ici rien de spécial au 2.339 RP. ; nous savons, en effet, que tout médicament avec de pareilles erreurs de posologie, se comporte comme un véritable poison.

Nous croyons pouvoir affirmer en terminant cette étude, que, malgré ses dangers qui ne doivent être ni ignorés, ni minimisés, ce serait une faute grave, après des

accidents dus à des ereurs, de vouloir écarter le 2.339 RP. de la thérapeutique courante, s'il n'était déjà surclassé par un autre anti histaminique, le 2.786 RP., moins dangereux et supérieur en efficacité.

Vu :

Le Recteur de l'Académie
de Paris
ROUSSY

Président de Thèse
Vu le Président
H. BENARD.

Vu et permis d'imprimer,
Le Doyen : BAUDOUIN.

Bibliographie

AMSLER & CADY. — Premiers résultats thérapeutiques dûs à un antihistaminique de synthèse dans l'asthme et divers syndrômes dermatologiques (Concours Médical, p. 328, 1943).

ANGLADE. — Le 2.339 RP. en thérapeutique infantile (Soc. de Pédiatrie, Déc. 1943).

BOQUET. — Substances antihistaminiques et réaction tuberculine (Annales de l'Institut Pasteur, p. 55 1943) ; — Action du 2.339 RP. substances antagonistes de l'histamine sur les réactions cutanées anaphylactiques du cobaye (C. R. Soc. Biol., p. 266, 1943).

DE BOVET & A. M. STAUB. — C. R. Soc. Biol., p. 547, 1937.

DE BOVET & F. WALTHERT. — Structure chimique et action harmacodynamique des antihistaminiques de synthèse, 1944.

BRETON. — Cuti réaction à la tuberculine sur les papules intradermiques de 2.339 RP. Antihistaminique de synthèse (C. R. Soc. Biol., p. 254, 1943).

CAPUANT. — L'histaminémie dans l'asthme bronchique.

CELIS, PERRAULT & DUREL. — L'utilisation chimique du 2.339 RP. Une chimiothérapie antihistaminique, active, (Paris Médical, p.. 362, 1942).

CELIS & DUREL. — Eruption sérique et antihistaminique de synthèse (Ann. de Dermato Syphil., p. 370, 1942).

CHAMBON, LAVAUD & MARTIN. — Etude de la libération de l'histamine au cours du shock anaphylactique expérimental (C. R. de Soc. de Biol., p. 469, 1943).

CHAMBON & LAVAUD. — L'histaminémie au cours du shock peptonique (C. R. Soc. de Biol., p. 471, 1943).

CHAMBON & LAVAUD. — L'histaminémie au cours du shock opératoire (C. R. Soc. Biol., p. 797, 1942).

CHAMBON & LAVAUX. — L'histaminemie chez les galeux (C. R soc. de biol., p. 798, 1942).

CHAMBON, JOURDAN & MARTIN. — Sur la teneur du sang en histamine au cours du shock traumatique expérimental chez le chien chloralosé (C. R. Soc. de Biol., p. 482, 1943).

CHAUCHARD (B. & P.). — Les effets opposés de l'histamine et d'un antihistaminique de synthèse (2.339 RP.) sur l'excitabilité nerveuse (C. R. Soc. Biol., p. 708, 1943).

CHIRAY, Justin BEZANÇON & MASCHAS. — Effet de l'injection intraveineuse de sérum albuminé sur le shock histaminique (C. R. Soc. Biol, p. 362, 1943).

COSTE, BOYER & MORIN. — Intolérance du 2.339 RP. (Soc. Méd. de Paris, 1943).

CROSNIER. — Les antihistaminiques de synthèse (Bull. Méd. N° 6 Fév. 46).

CUILLERET. — Les premiers résultats cliniques obtenus en dermatologie, avec l'emploi d'antihistaminiques 2.325, 2.339 RP. (Bull. Institut Pasteur, p. 64, 1943).

BALE & LAIDDOW. — The physiological, action of the P. Imidasol éthylamine, 1910-1911.

DAUMEZON & CASSAN. — Essai de thérapeutique dans les accès maniaco-dépressifs (par le 2.339 RP.,) (Ann Médico Pychol., Déc. 1943, p. 432).

DECOURT. — Actions de bases antagonistes de l'histamine sur quelques maladies liées à l'hypersensibilité (Soc. Méd. des Hôp. de Paris. Juin 1948).

DECOURT. — Emploi du 2.339 en intraveineuse dans le traitement de la crise d'asthme (Soc. Médi. des Hôp. de Paris, 1942).

DECOURT. — A propos des troubles provoqués par les antihistaminique de synthèse, action du sucre dans les cas d'absorption massive de 2.339 RP. (Soc. Méd. des Hôp. de Paris, p. 57, 1943).

DECOURT. — Effets du traitement prophylactique par antihistaminiques de synthèse (Presse Méd. p. 501, 1943).

DECOURT. — Traitement des équivalents de l'asthme par les antagonistes de l'histamine (Presse Méd. p. 3 et 4, 1943).

DECOURT & GORIN. — Erythème du 9^{me} jour chez les asthmatiques traités par antihistaminiques de synthèse (Presse Méd., Nov. 1943).

DEROBERT, BOVET, GRIFFON & LEBRETON. — Annales de Médecine légale 1945, N° 5.

V. DURAND. — Les médications antihistaminiques, les antihistaminiques de synthèse (Thèse, Paris, 1944).

DUREL. — Incidents de la médication antihistaminique.

FISCHER. — Rôle de l'histamine dans la diathèse neuro arthritique (Concours Médical, p. 345, 1943).

FORESTIER. — Les antihistaminiques dans les affections rhumatismales et les états hyperchlorydriques (Bull. Soc. Méd. p. 98, 1943).

GATE, PELLERAT & CUILLERET. — Indications thérapeutiques des antihistaminiques de synthèse en dermathologie (Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 14-12-1943).

GOUGEROT & COURTENAY. — Action rapde du 2.339 RP., dans une urticaire diffuse (Soc. Fose de dermato syphil., Oct. 1942).

GUICHARD, ROCHE & MENNECOURT. — Histaminémie antihistaminiques de synthèse et ulcères gastro-duodénaux. (Presse Méd. p. 517, 1943).

HALPERN. — Etude expérimentale des antihistaminiques de synthèse, Essai de chimiothérapie des états allergiques (Jour. de Méd. de Lyon, p. 409, 1942).

HALPERN. — Les antihistaminiques de synthèse, 1942.

HALPERN. — Action du chlorhydrate d'histidine sur les organes à muscles lisses. Antagonisme avec l'histamine (C. R. Soc. Biol. p. 519, 1939).

HUREZ. — Le 2.339 R. P. en thérapeutique infantile (Soc. de Pédiatrie, Déc. 1943).

JOURDAN & CHANTONNET. — La médication antihistaminique dans le choc traumatique espérimental, (C. R. Soc. Biol., p. 550, 1943).

LAMY. — Le 2.339 RP. en thérapeutique infantile (Soc. de Pédiatrie, Déc. 1943).

LEFRANC & ORTÉGA. — Guérison d'un prurit sénile par médication antihistaminique de synthèse (Soc. Méd. Hôp. libre, Mars 1943).

MAREAU. — Le pouvoir histaminolytique du sang empêche l'augmentation de l'histaminémie (C. R. Soc. Biol. p. 573, 1939).

MIMET, WAREMBOURG & GRAUX. — Action d'un antihistaminique de synthèse (Echo Médical du Nord, p. 219, 1943).

MIMET, WAREMBOURG, LINQUETTE & MACHOU. — Action d'un antihistaminique de synthèse sur les diverses manifestations des réactions sériques (Echo Méd. du Nord, 28 Mai, 1943).

MOREL, ARLOING, JASSERAND, HALPERN. — Action des substances antagonistes de l'histamine sur certaines variétés d'oedème néoplasique (Soc. de Chim. Biol., réunion de Mai 1942, Clermont-Ferrand).

MOURRIQUAND. — Premiers résultats cliniques obtenus en dermatologie, avec des composés antihistaminiques (Lyon Médical, p. 417, 1942).

PARROT. — Thèse Paris, 1938.

PARROT, DEBRAY, RICHET. — Sur le mécanisme d'ulcères gastriques expérimentaux, produits par Ginchophène, élévation de l'histamine sanguine (C. R Soc. Biol., p. 729, 1943).

PARROT & LEFÈVRE. — Sur un type général de réaction cutanée distinct des réactions histaminiques (C. R. Soc. Biol., p. 756, 1943).

PARROT & LEFÈVRE. — Analyse de la triple réaction cutanée au moyen d'un antagoniste de l'histamine (C. R. de la Soc. de Biol., p. 316, 1943).

PARROT & RICHET. — Elévation de l'histaminémie au cours de la tuberculose exsudative (C. R. Soc. de Biol., p. 38, 1943).

PARROT. — Syndrôme histaminique et antagonisme de l'histamine (Presse Méd., p. 771, 1942).

PARROT, DEBRAY, RICHLT. — Valeur élevée de l'histamine sanguine chez un malade atteint d'ulcère gastro duodénal, amélioration des signes fonctionnels par un antihistaminique de synthèse (Bull. Méd. des Hôp. de Paris., p. 61, 1943).

PASTEUR, VALERY, RADOT. — Contribution à l'étude de l'action de la thymoxyéthyldiéthylamine (929 F.), sur le shock histaminique et anaphylactique du lapin (C.R. Soc. Biol., p. 295, 1942.

PERRAULT. — Chimiothérapie antihistaminique de synthèse par le 2.339 RP. (Considérations générale) (Année Méd. pratique, p. 58, 1943).

PERRAULT. — Chimiothéraphie antihistaminique de synthèse, posologie, mode d'emploi, indications résultats ; (L'Hôpital, p. 47-50).

PIEDELIÈVRE & DE ROBERT. — Intoxications mortelles par le 2.339 RP. (Annales de Médecine légale, n° 4, 1945).

PRADAT. — L'utilisation clinique du 2.339 RP. (Thèse Strasbourg 1943).

PRUVOST & BRINCOURT. — Traitement de l'asthme par antihistaminiques de synthèse (Année Médicale pratique 1943).

ROQUES, DE BRUN, VOLINELLI. — Premiers résultats obtenus dans les états allergiques, par les antihistaminiques de synthèse (Soc. Méd. de Toulouse, Janv. 1943).

ROUSSET, RACOUCHOT & LENEMAN. — Disparition dans certains cas de l'intrademne réaction au sérum de cheval après ingestion préalable de 2.339 RP. (Soc. Fcse de dermato syphiligraphie de Lyon, 19 Janvier 1942).

ROSENTHAL & BROWN. — Timoxyéthyl diéthylamine us antagoniste of histamine. J. Imm., 1940.

SEDILLAN, PELLERAT & BERTAGE. — Emploi du 2.339 RP. dans le traitement curatif des accidents sériques (Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, Nov. 1942).

SPINELLI. — Démonstration de la mise en liberté d'une substance du type de l'histamine, du poumon isolé de cobaye (au shock anaphylactique, 1932).

A. M. STAUB. — Recherche sur quelques bases syntétiques antagonistes de l'histamine (Ann. de l'Institut Pasteur, p. 400, 1939).

THIERS. — Les composés de synthèses à pouvoir antihistaminique dans le traitement des états allergiques (Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, p. 407 et 409).

THIERS, VACHON, CUILLERET, GALLET & de CHAVANNES. — Action des substances antihistaminiques de synthèse dans les syndrômes allergiques (Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, p. 55, 1943).

UNCARD, PARROT & BOVET. — Inhibition des effets de l'histamine sur l'intestin isolé du cobaye par quelques substances sympathicomimétiques et sympathicolytiques (C. R. Soc. Biol., p. 445, 1937).

UNCAR. — Thèse Paris 1939.

Imprimerie Commerciale Cherbourgeoise

9me - 1948 — Dépôt légal 1948 — 3me - N° 9